

# 锌在生物磷灰石中的晶体化学研究进展

程 潇<sup>1</sup>, 王长秋<sup>1</sup>, 王 卉<sup>2</sup>

(1. 造山带与地壳演化教育部重点实验室, 矿物环境功能北京重点实验室, 北京大学地球与空间科学学院, 北京 100871;  
2. 北京经济管理职业学院 珠宝与艺术设计学院, 北京 100102)

**摘 要:** Zn 在生物磷灰石中的晶体化学行为不同于在地质体中, 传统的磷灰石类质同像替代理论对生物磷灰石中的 Ca 位替换并不完全适用。为了解释生物磷灰石中 Zn 的出现, 本文对已知的生物磷灰石中 Zn 的存在情况、Zn 对 Ca 的替代机制以及 Zn 替代对生物磷灰石的影响等内容进行了综述, 并就 Zn 在生物磷灰石中的晶体化学研究对人体肿瘤诊疗的启示作用进行了简单的讨论。理论和实验均表明 Zn 可以进入生物磷灰石晶格, 占据有 Ca 缺陷的磷灰石晶格中的 Ca<sub>2</sub> 位空缺, 使局部结构整体收缩。Zn 的掺入对生物磷灰石的晶粒尺寸、结晶度、晶胞参数等都会产生较大的影响。当 Zn 被固定在人体肿瘤伴有的病理性钙化晶格中时, 其可能对周围组织及体液中的 Zn 含量产生影响, 进而影响人体内 Zn 的新陈代谢。

**关键词:** 生物磷灰石; 锌的晶体化学; 替代机制; 人体肿瘤; 病理性钙化

中图分类号: P578.92<sup>+</sup>2; P579

文献标识码: A

文章编号: 1000-6524(2019)06-0871-10

## The progress in the researches on the crystal chemistry of zinc in bioapatite

CHENG Xiao<sup>1</sup>, WANG Chang-qiu<sup>1</sup> and WANG Hui<sup>2</sup>

(1. Key Laboratory of Orogenic Belts and Crustal Evolution, Beijing Key Laboratory of Mineral Environmental Function, School of Earth and Space Sciences, Peking University, Beijing 100871, China; 2. School of Jewelry and Art Design, Beijing Institute of Economic and Management, Beijing 100102, China)

**Abstract:** The crystal chemical behavior of zinc in bioapatite is different from that in geological body, thus the traditional theory of apatite isomorphism substitution is not completely applicable to the Ca site substitution in bioapatite. In order to explain the appearance of zinc in bioapatite, the authors made a review on the existence of zinc and the mechanism of zinc substitution for Ca site and the influence of zinc substitution in this paper. The implications of crystal chemistry of zinc in bioapatite on the diagnosis and treatment of human tumors were also discussed. Both theoretical and experimental results show that zinc incorporation into bioapatite can take place by occupying the Ca<sub>2</sub> vacancy of the defect complex and the local structure would shrink as a whole. The substitution of zinc would have a great impact on crystallite dimension, crystallinity, cell parameters and so on. When zinc is fixed in the lattice of pathological calcification associated with human tumors, it might affect the zinc content in surrounding tissues and body fluids, thus affecting the metabolism of zinc in human body.

**Key words:** bioapatite; crystal chemistry of zinc; substitution mechanism; human tumors; pathological calcification

**Fund support:** National Natural Science Foundation of China (41772033, 41272048)

收稿日期: 2019-02-27; 接受日期: 2019-06-04; 编辑: 郝艳丽

基金项目: 国家自然科学基金项目(41772033, 41272048)

作者简介: 程 潇(1993-), 女, 硕士, 研究方向为材料及环境矿物学, E-mail: 1701210243@pku.edu.cn; 通讯作者: 王长秋(1965-), 男, 博士, 副教授, 研究方向为材料及环境矿物学, E-mail: cqwang@pku.edu.cn.

与纯磷灰石相比,作为构成脊椎动物硬组织的主要无机相,生物磷灰石存在结晶度低、非化学计量性和热稳定性差的特点(Legeros and Legeros, 1984; Bigi *et al.*, 1992)。人们熟知的骨和牙齿,其主要无机成分为羟基磷灰石(HAP)(秦善等, 2008; 张爱娟, 2009; 崔福斋, 2012)。肾结石患者的肾乳头尖部常见一种被称作 Randall's plaque(RP)的斑块,该斑块被认为是肾结石形成的一个初始点和滞留点,其主要无机成分亦为 HAP(Randall, 1944; Evan *et al.*, 2006)。实际上,人体几种常见肿瘤(乳腺癌、甲状腺癌、卵巢癌、脑膜瘤)等中常伴有一定的微钙化,钙化的最常见物相也为 HAP(Frappart *et al.*, 1986; Haka *et al.*, 2002; 杨若晨等, 2008; 赵文雯等, 2009; 王长秋等, 2011; 熊翠娥等, 2011a, 2011b; 孟繁露等, 2015)。上述生物磷灰石中常常可以检测到 Zn 元素的存在(Beattie and Avenell, 1992; Tvinnereim *et al.*, 1999; 崔福斋, 2012; 孟繁露等, 2013b, 2015),且浓度高于  $100 \times 10^{-6}$ (马丽英, 1998; Merlin *et al.*, 2012)。

在生物医学材料领域,HAP 因具有良好的生物相容性、生物活性,能与人体骨骼组织形成化学键结合等,而被人工大量合成并广泛应用于整形外科和牙科领域(Suchapnek and Yoshimura, 1998; Sanosh *et al.*, 2009),还可进一步制成性能优良的 HAP 陶瓷和骨组织工程支架材料等(Ito *et al.*, 2000; Tampieri *et al.*, 2001; 张爱娟, 2009; Zhang *et al.*, 2018)。为了满足临床应用的需要,常需在 HAP 中添加一些元素以改善其性能,含 Zn 羟基磷灰石(Zn-HAP)就是其中非常重要的一类改性材料,且有望成为新一代的骨修复和替换材料(李明鸥等, 2008, 2009; Zhang *et al.*, 2018)。研究报道的合成 Zn-HAP 中  $Zn^{2+}$  替代上限存在一定差异,摩尔分数为 15%~25%(Bigi *et al.*, 1995; Miyaji *et al.*, 2005; Tang *et al.*, 2009; Ren *et al.*, 2009)。

Zn 在地壳中的丰度不足  $100 \times 10^{-6}$ ,且 Zn 和 Ca 的离子半径相差较大,地质条件下不易发生  $Zn^{2+}$  对磷灰石中  $Ca^{2+}$  的替代(陈振宇等, 2009),因此,生物磷灰石中的 Ca 位替换具有特殊性,传统的磷灰石类质同像替换理论对其 Ca 位替换并不完全适用。近年来,由于人体病理性钙化及生物医学材料的研究需求,Zn 在 HAP 中的存在及其晶体化学行为引起了广泛关注(孟繁露等, 2013b, 2015; Zhang *et al.*, 2018)。

生物磷灰石的新陈代谢和/或物理化学行为与其所含离子的空间配位密切相关,Zn 占据 Ca 的位置,会对其晶体结构、结晶度和物理化学性质等造成一定影响(Legeros *et al.*, 1999; Miyaji *et al.*, 2005; Hayakawa *et al.*, 2007),因此了解 Zn 掺入 HAP 的具体机制以及 Zn 在生物磷灰石中的晶体化学行为非常重要。HAP 结构中存在着适合于 Zn 取代的两个不同的阳离子位点 Ca1 和 Ca2(Tang *et al.*, 2009; Matsunaga *et al.*, 2010),尽管目前有广泛的研究集中在 Zn-HAP 上,但结果和数据相当不一致(Barrea *et al.*, 2001; Hayakawa *et al.*, 2007; Tang *et al.*, 2009; Matsunaga *et al.*, 2010),HAP 中 Zn 的掺入模式,尤其是结合位点及其局部结构仍不确定。本文综述了国内外关于生物磷灰石中 Zn 的存在状况、Zn 对 Ca 的替代机制及 Zn 替代对生物磷灰石的影响等方面的研究进展与现状,并讨论了 Zn 在生物磷灰石中的晶体化学研究对人体肿瘤诊疗的启示作用。

## 1 传统的磷灰石类质同像替换理论

羟基磷灰石(HAP),理想化学式为  $Ca_5[PO_4]_3(OH)$ ,属于一类孔道结构矿物,可以发生多种阴阳离子替代。关于磷灰石的类质同像替代问题,刘羽等(2003)进行过较为详尽的综述:在 Ca 位上存在两种不同的阳离子位置:相对较大的 Ca1 位和较小的 Ca2 位,多种不同类型、不同半径的金属离子可以进入这两种结构位置,除了 2 价的  $Sr^{2+}$ 、 $Mn^{2+}$ 、 $Fe^{2+}$ 、 $Ba^{2+}$  等外,还经常出现  $Ce^{3+}$ 、 $La^{3+}$ 、 $Nd^{3+}$ 、 $Sm^{3+}$ 、 $Y^{3+}$  等 3 价稀土元素离子和  $Na^+$  等 1 价金属离子。关于  $Zn^{2+}$  替代的报道少见,仅有陈振宇等(2006)对中国大陆科学钻探(CCS D)榴辉岩中磷灰石的研究表明,磷灰石中含有微量的 Zn。

普遍认为,晶体中类质同像的形成必须具备以下条件:相互替代的原子(离子)大小相近、离子化合物的电价总和平衡、相似的化学键性、适当的热力学条件。晶体化学上, $Zn^{2+}$  与  $Ca^{2+}$  属于不同离子类型,前者为铜型离子,后者为惰性气体型离子; $Zn^{2+}$  和  $Ca^{2+}$  的半径相差较大,分别为 0.074 nm 和 0.099 nm,理论上两者不易互相取代,地质作用中通常只在高温条件下才能形成有限的类质同像替代(陈振宇等, 2009),加之 Zn 在地壳中的丰度不足  $100 \times 10^{-6}$ ,因此 Zn 在 HAP 中的存在往往被忽视。

## 2 Zn 在生物磷灰石中广泛存在

在通常不足 40℃ 的人体体温的低温条件下, Zn 富集于骨骼(Murray and Messer, 1981)和牙齿(Tvinnereim *et al.*, 1999; Milaim *et al.*, 2018)以及潜在的病理性钙化(Carpentier *et al.*, 2011; Merlin *et al.*, 2012; 孟繁露等, 2013b)中。Zn 广泛存在于骨骼中, 质量分数为 0.0126% ~ 0.0217% (Beattie and Avenell, 1992), 可以刺激动物骨的发育和矿化(Yamaguchi *et al.*, 1987)。牙齿被发现含有一定量的 Zn, 且被用作环境暴露的指示剂(Tvinnereim *et al.*, 1999), Takatsuka 等(2005)通过实验验证了 ZnO 对牙本质脱矿的抑制作用, Zn 亦被证明对硬牙组织的矿化和成熟及对减少龋病有积极意义(Milaim *et al.*, 2018)。Carpentier 等(2011)对多个 RP 的 Zn 含量进行了测试, 得出其平均含量  $> 5\ 000 \times 10^{-6}$ , 明显高于肾结石中的 Zn 含量, 提示 Zn 可以促进髓质间质中磷酸钙的沉积(Negri and Luis, 2018), 肾结石患者的 Zn 排泄量显著高于正常受试者(Trincheri *et al.*, 1992), 饮食中高 Zn 摄入量也被认为与较高的成人肾结石风险相关(Turney *et al.*, 2014)。Merlin 等(2012)利用电感耦合等离子体光谱(ICP)对卵巢癌和甲状腺癌砂粒体钙化中的无机元素进行了研究, 测得其中微量元素 Zn 的浓度高于  $100 \times 10^{-6}$ 。孟繁露等(2013b)利用显微同步辐射 X 射线荧光( $\mu$ -SRXRF)对乳腺不同类型病变钙化物进行了元素分析, 拟合图谱显示这些钙化物中均含元素 Zn。

在生物医学材料领域, 学者们采用溶胶-凝胶法(Jallot *et al.*, 2005; Miao *et al.*, 2005; 李明欧等, 2009)、湿化学法(Ren *et al.*, 2009)、水热法(Li *et al.*, 2008; 李明欧等, 2008; Xiao *et al.*, 2008)以及化学沉淀法(Bigi *et al.*, 1995; Legeros *et al.*, 1999; 刘榕芳等, 2003; Miyaji *et al.*, 2005; 李明欧等, 2008; Tang *et al.*, 2009; 董胜敏等, 2010; Matsunaga *et al.*, 2010; Alioui *et al.*, 2019)等方法均合成了含有 Zn 的 HAP。

## 3 Zn 掺入生物磷灰石的具体机制

从矿物学角度看, HAP 具有一种适应性的骨架结构(White *et al.*, 2005), 且在两种 Ca 位点(Ca1 和

Ca2)上可容纳一定量的 Zn(Ma and Ellis, 2008; Matsunaga, 2008; Tang *et al.*, 2009; Matsunaga *et al.*, 2010)。对于 Zn 掺入 HAP 的具体机制, 主要存在以下 3 种观点。

### 3.1 吸附作用

Bigi 等(1995)实验合成的 HAP 粉末的 Ca/Zn 值与初始溶液中的 Ca/Zn 值几乎相等, 且晶胞参数变化与 Zn 浓度的关系并不明显, 其认为大部分 Zn 与磷灰石相的相互作用仅限于晶体表面和/或无定形部分。Barrea 等(2001)利用扩展 X 射线吸收精细结构谱(EXAFS)研究了 Zn 在人体牙龈中的第一壳层配位, 发现上牙龈样品中的 Zn 呈四面体配位, 将其解释为 Zn 吸附于 HAP 表面。唐文清等(2007)、张昱等(2008)利用废弃蛋壳制备 HAP, 对废水中的  $Zn^{2+}$  进行了吸附研究, 发现当 HAP 对  $Zn^{2+}$  的吸附达到平衡时, 延长搅拌时间, 去除率一直保持而没有下降, 且 HAP 对  $Zn^{2+}$  的吸附符合 Freundlich 和 Langmuir 吸附方程, 据此认为 HAP 对  $Zn^{2+}$  发生了以离子交换吸附和表面吸附为主的吸附作用。

### 3.2 Zn 进入晶格替代 Ca

Takatsuka 等(2005)通过对 ZnO/ZnO + ZnCl<sub>2</sub> 处理的牛牙样品、胶原蛋白粉末、合成的 Zn-HAP、ZnCl<sub>2</sub> 处理的 HAP 等样品进行 X 射线近边吸收谱(XANES)和 EXAFS 对比分析, 认为 Zn 进入 HAP 晶格中替代了 Ca。Barrea 等(2001)的 EXAFS 结果表明下牙龈样品中的 Zn 呈八面体配位, 将其解释为 Zn 进入了 HAP 晶格。Matsunaga 等(2010)对化学沉淀法合成的 Zn-HAP 的 XRD 分析证实形成的是单一物相, 且样品在 773 K 下退火后的 XRD 和 XANES 结果没有明显的区别, 认为掺杂的  $Zn^{2+}$  不是简单地吸附在 HAP 表面, 而是进入了 HAP 晶格。李明欧等(2008)采用水热法制备纳米 Zn-HAP, 发现随着  $Zn^{2+}$  浓度的增加, 沿 *a* 轴和 *c* 轴方向的 HAP 晶粒尺寸、晶胞参数 *a* 和 *c* 以及晶胞体积均呈减小趋势, 认为该现象是由 Zn 进入 HAP 晶格引起的。Ren 等(2009)对湿化学法合成的纳米 Zn-HAP 进行了多次超声波清洗处理, 以排除吸附作用的干扰, 相关实验结果均证实 Zn 进入 HAP 结构中替代了 Ca, 而不是简单地吸附在 HAP 表面或非晶相上。Alioui 等(2019)对沉淀法合成的 Zn-HAP 进行测试的结果也表明 Zn 进入了 HAP 晶格。

如图 1 所示, 在 HAP 结构中, Ca1 平行 *c* 轴排列, 位于 6 个分居上下两层的  $[PO_4]$  四面体之间, 与

这些 $[PO_4]$ 四面体的9个角顶O相连(图1a、1b),呈9次配位,其中6个较邻近的O原子(3个O1和3个O2原子,分别分布在单位细胞的上下两层)与Ca1形成环状Ca1— $PO_4$ 骨架,另外3个较远的为O3原子(图1b),Ca1— $O_3$ 多面体之间共面连接;12个分居上下两层的 $[PO_4]$ 四面体围成沿c轴延伸的较大通道(图1a),配位数为7的Ca2位于通道内(图1a),被5个 $[PO_4]$ 四面体包围,与1个O1、1个O2、4个O3和1个O4原子(属于OH基团)成键(图1a、1c),即Ca2— $O_7$ 多面体通过5个角顶和1个棱的共用与周围的磷酸基团以及羟基相连。

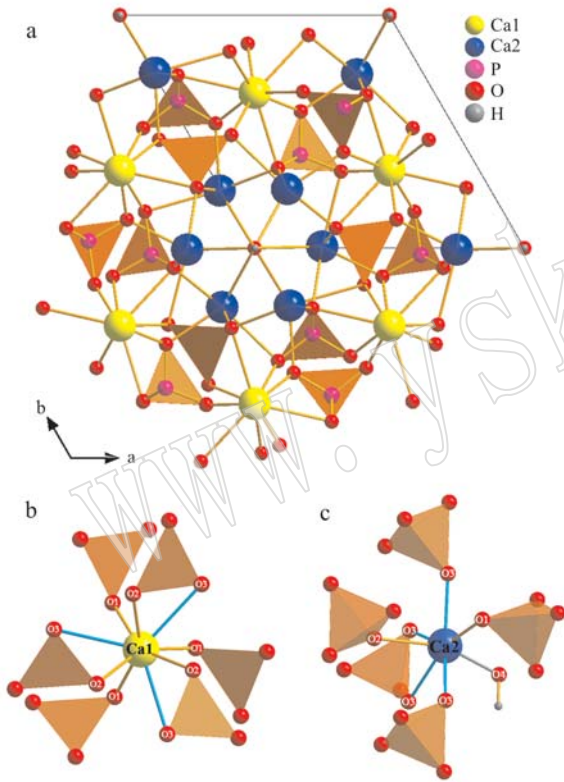


图1 沿c轴观察的HAP结构(a)以及Ca1(b)、Ca2位点(c)的结构构型(修改自Tang等, 2009)

Fig. 1 Crystal structure of HAP viewed along the c axis (a) and local atomic structures of Ca1 (b) and Ca2 (c) (modified after Tang *et al.*, 2009)

无论Zn在哪个位点,具有哪种配位,HAP的局部结构都必须变形以适应Zn的替代。如果Zn占据Ca1位点,将破坏Ca1— $O_3$ 多面体上下面的共面结构,本质上会破坏环状Ca1— $PO_4$ 骨架;如果Zn占据Ca2位点,Zn—O多面体和通道OH的距离将缩短而引起局部结构发生收缩,使得对相邻Ca1位的影响最小化,并避免对结构造成破坏(Tang *et al.*,

2009)。理论上Ca2位的置换更稳定(Matsunaga, 2008; Matsunaga *et al.*, 2008; Tang *et al.*, 2009)。

XANES通常可以反映一个被关注原子的局部配位结构和化学结合状态,而且很稳定,因而可用于分析Zn-HAP的具体化学环境(Matsunaga *et al.*, 2010),有效研究Zn占据Ca1或Ca2位置的可能性(Tang *et al.*, 2009; Matsunaga *et al.*, 2010)。对Zn具体占位进行的XANES实验研究也一致认为Zn更容易占据Ca2位而非Ca1位(Ma and Ellis, 2008; Matsunaga, 2008; Tang *et al.*, 2009; Matsunaga *et al.*, 2010; 孟繁露等, 2013b)。

### 3.3 $Ca^{2+}$ 空位填充机制

为了研究HAP中取代 $Ca^{2+}$ 的 $Zn^{2+}$ 的局部环境,Matsunaga等(2010)在荧光模式下对沉淀法合成的Zn-HAP样品进行了XANES测试,获得了与Tang等(2009)、Takatsuka等(2010)几乎完全相同的Zn掺杂HAP的实验光谱,并将其与计算模拟的理论光谱进行了归一化和比较(图2)。

如图2所示,“Ca-def HAp”模型中 $Zn^{2+}$ 取代发生在Ca2位点的理论图谱“Zn@Ca-2”(图中绿色)

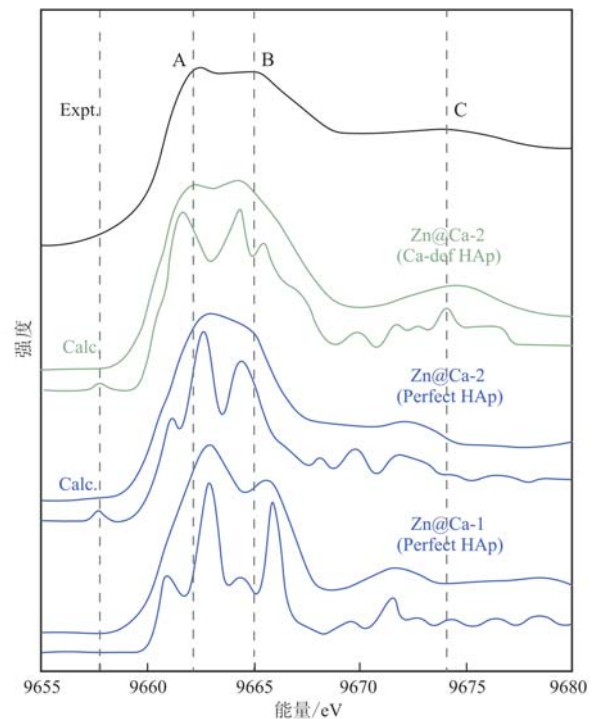


图2 Zn占据Ca1、Ca2位的实验和模拟计算XANES图谱(据Matsunaga等, 2010)

Fig. 2 Experimental Zn-K XANES for  $Zn^{2+}$ -doped HAP in comparison with theoretical ones (after Matsunaga *et al.*, 2010)

与实验图谱“Expt.”(图中黑色)显示出高度的一致性;而“Perfect HAP”模型中 Zn 占据 Ca1 位和 Ca2 位的理论光谱“Zn@ Ca-1”和“Zn@ Ca-2”(图中蓝色)都显示了与实验光谱“Expt.”明显不同的光谱特征,峰 A(9 662 eV)、峰 B(9 665 eV)、峰 C(9 674 eV)以及 AB 之间的峰分裂均存在较大的差异,且“Zn@ Ca-1”和“Zn@ Ca-2”在 B 峰值后出现了肩型特征,而没有出现实验图谱“Expt.”在 9 656 eV 附近的边前峰。这些差异表明  $Zn^{2+}$  进入 HAP 结构不能由完好晶格中的 Ca 被简单替代来解释。

另外, Matsunaga 等(2010)还得到掺杂  $Zn^{2+}$  的 HAP 含有一定量的  $Ca^{2+}$  空位的结论,即掺杂了  $Zn^{2+}$  的 HAP 化学成分倾向于缺失 Ca,  $n(Ca + Zn)/n(P) < 1.67$ , 与以往的一些研究结果一致(Bigi *et al.*, 1995; Miyaji *et al.*, 2005)。据此, Matsunaga 等(2010)假定了一个  $Ca^{2+}$  空位缺陷复合体填充机制: 在 Ca2 位置的  $Ca^{2+}$  空位上(围绕 OH 垂直于  $c$  轴排列的三角形 Ca 位), 电荷由两个质子补偿, 形成电荷中性的空位质子缺陷复合体, 用“(V<sub>Ca</sub>-2H<sub>i</sub>)<sup>+</sup>”表示, 则空位填充机制可表示为  $(V_{Ca}-2H_i)^+(HAP) + Zn^{2+}(aq) \rightarrow Zn_{Ca}(HAP) + 2H^+(aq)$ , 即  $Ca^{2+}$  空位缺陷复合体不仅是 HAP 中钙缺陷的来源, 而且可充当  $Zn^{2+}$  在 HAP 中的原子位点。相关实验已经确定了 Ca2 的优先损失(Miyaji *et al.*, 2005), 理论和实验的 XANES 结果也证实  $Ca^{2+}$  空位缺陷复合体是一种含 Ca 缺陷的 HAP 可能存在的模型(Matsunaga, 2008)。替代的  $Zn^{2+}$  和缺陷复合体显示出相互吸引作用, 且缺陷缔合使得  $Zn^{2+}$  对  $Ca^{2+}$  空位复合体的替代更加稳定, 并可能导致 Zn-HAP 中钙缺陷的增加(Matsunaga *et al.*, 2010)。

## 4 Zn 的掺入对生物磷灰石的影响

### 4.1 晶粒尺寸和结晶度的变化

部分研究表明 Zn 的掺入会抑制生物磷灰石的结晶。Bigi 等(1995)发现随着  $Zn^{2+}$  浓度的增加, 合成 Zn-HAP 的 XRD 特征峰逐渐变宽、变弱, (211) 和 (112) 晶面对应的 XRD 峰分裂也变得模糊, 认为  $Zn^{2+}$  浓度的增加使得晶粒尺寸减小和(或)晶体应力增加。LeGeros 等(1999)认为少量 Zn 掺入到 HAP 结构中便会导致磷灰石相的结晶度明显降低, 因而结构不能容纳更多的 Zn。Miyaji 等(2005)使用化学沉淀法合成 Zn-HAP, 发现当  $Zn^{2+}$  摩尔分数为 0 ~

15% 时, XRD 结果显示 HAP 的特征峰峰宽随着 Zn 含量的增加而急剧扩大, 表明 HAP 的结晶度随 Zn 含量的增加而显著减弱。李明欧等(2008)采用水热法制备纳米 Zn-HAP 时发现随着  $Zn^{2+}$  浓度的增加, 沿  $a$  轴和  $c$  轴方向的晶粒尺寸和晶胞体积都呈减小趋势, 将其解释为  $Zn^{2+}$  和  $Ca^{2+}$  半径大小不匹配。Alioui 等(2019)发现随着  $Zn^{2+}$  浓度的增加, 合成的 Zn-HAP 晶粒尺寸和结晶度明显降低, 晶体变得不规则并容易团聚, 与 Ren 等(2009)的结论一致。

然而, 从骨细胞生物学的角度来讲, Zn 的掺入会促进生物磷灰石的结晶。Zn 可以通过刺激成骨细胞而促进骨骼羟基磷灰石的生长(Yamaguchi *et al.*, 1987), Zn 亦能促进成骨细胞骨钙素的产生, 而骨钙素可促进骨组织的钙化, 加快骨基质成熟(Moonga and Dempster, 2010), 且对破骨细胞有一定的抑制作用(Ito *et al.*, 2000)。Zn 掺入骨骼植入物中被证实可以促进仿骨材料周围的骨形成, 从而促进骨折和骨创伤的愈合(Ito *et al.*, 2000; 李明欧等, 2008)。另外, Hayakawa 等(2007)报道可通过离子交换反应, 在不改变晶粒尺寸和结晶度的情况下将  $Zn^{2+}$  引入 HAP 晶格。

### 4.2 晶胞参数的变化

Zn 被固定在矿物晶格之中时, 会对矿物本身的晶胞参数产生影响。大多数研究均认为 Zn 的掺入会使得 HAP 的晶胞参数  $a$  和  $c$  减小(Barrea *et al.*, 2001; Hayakawa *et al.*, 2007; Ren *et al.*, 2009)。晶胞参数  $a$  减小, 是因为羟基从  $c$  轴位置向 Zn 原子移动, Zn 原子也偏离 Ca2 位向羟基移动(Ma and Ellis, 2008; Matsugana, 2008; Tang *et al.*, 2009)。晶胞参数  $c$  随 Zn 含量的增加而减小(Bigi *et al.*, 1995; Miyaji *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2008; 李明欧等, 2008), 与  $Zn^{2+}$  半径小于  $Ca^{2+}$  半径有关。

也有学者报道了随着  $Zn^{2+}$  浓度的增加, 晶胞参数  $a$  和  $c$  发生更加复杂的变化。Li 等(2008)报道了水热法制备的 Zn-HAP 的晶格参数  $a$  在  $Zn^{2+}$  摩尔分数小于 10% 时, 随  $Zn^{2+}$  摩尔分数的增大而减小; 当  $Zn^{2+}$  摩尔分数大于 10% 时, 随  $Zn^{2+}$  摩尔分数的增大而增大。Miyaji 等(2005)通过实验得出 HAP 的晶胞参数  $a$  在  $Zn^{2+}$  摩尔分数大于 5% 时会随  $Zn^{2+}$  摩尔分数的增大而增大, 将其归因于晶格水的增加取代了 HAP 结构中的羟基。Legeros 等(1999)使用沉淀法合成有 Ca 缺陷的 HAP, 结果表明 Ca 位点的 Zn 替代会使得晶格参数  $a$  和  $c$  都增大。Ren 等(2009)则发

现当  $Zn^{2+}$  摩尔分数大于 10% 时, 晶格参数  $a$  和  $c$  都略有增大, 推测其与生成了多晶沉淀和(或)新的物相有关。

#### 4.3 其他

相关研究表明, Zn-HAP 单一晶相只能在有限的条件下获得。Bigi 等(1995)采用化学沉淀法合成 Zn-HAP, 发现当  $Zn^{2+}$  浓度过高时会生成其他晶相如  $Zn_3(PO_4)_2 \cdot 2 H_2O$  和  $CaZn_2(PO_4)_2 \cdot 2 H_2O$ ; Miyaji 等(2005)使用化学沉淀法合成 Zn-HAP, 发现当  $Zn^{2+}$  摩尔分数大于 18% 时, 开始出现类磷灰石的无定形相以及磷酸钙锌复合盐  $CaZn_2(PO_4)_2 \cdot 2 H_2O$ ; 李明欧等(2008)采用水热法制备纳米 Zn-HAP, 发现当  $Zn^{2+}$  摩尔分数大于 40% 时, 开始生成  $CaZn_2(PO_4)_2 \cdot 2 H_2O$ ; Ren 等(2009)采用湿化学法在含  $Zn^{2+}$  的水溶液中合成纳米 HAP 晶体, 当  $Zn^{2+}$  摩尔分数大于 20% 时, 出现了磷酸钙锌复合盐, 包括  $CaZn_2(PO_4)_2 \cdot 2 H_2O$ 、 $(Ca, Zn)HPO_4 \cdot 2 H_2O$ 、 $Zn_2Ca(PO_4)_3 \cdot 2 H_2O$  及  $Zn_3(PO_4)_2 \cdot H_2O$  等物相。

另外, 不同学者采用不同或相同的合成方法得到的  $Zn^{2+}$  替代上限有较大的差异, 即  $Zn^{2+}$  在 HAP 中的替代上限仍不确定。LeGeros 等(1999)认为, 少量  $Zn^{2+}$  掺入到 HAP 结构中便会导致磷灰石相的结晶度明显降低, 进而导致结构不能容纳更多的  $Zn^{2+}$ ; Miyaji 等(2005)、Tang 等(2009)得出的磷灰石晶格中 Ca 位的 Zn 取代上限摩尔分数约为 15%, Ren 等(2009)认为是 20%, Bigi 等(1995)认为是 25%。Alioui 等(2019)则发现当掺杂的  $Zn^{2+}$  摩尔分数为 15% 时, 生成的 Zn-HAP 纳米晶呈现出规则的十二面体形态。

## 5 Zn 的晶体化学行为研究对肿瘤诊疗的启示

肿瘤的早期发现主要依赖医学影像技术对病灶部位组织病变(包括钙化)征象以及化学检验对体液中元素含量等指标异常的筛查, 肿瘤中的微钙化在许多情况下是肿瘤的唯一可检测标志(Ling *et al.*, 2013; O'Grady *et al.*, 2018), 而微量元素 Zn 与肿瘤的发生、发展关系密切(Prasad and Kucuk, 2002; Ho, 2004), 是恶性肿瘤转移过程中的关键元素(Kagara *et al.*, 2007)。不同类型的乳腺病变(乳腺癌、乳腺纤维腺瘤、乳腺增生症和乳腺炎症等)伴随的钙

化(物相为 HAP)中均含有 Zn 元素, 且乳腺癌钙化中的 Zn 含量高于乳腺良性病变(孟繁露等, 2013b, 2015), 与乳腺良恶性组织中 Zn 含量的变化趋势一致(顾纪容等, 1994; 柏楠等, 2000; Geraki *et al.*, 2002; Magalhães *et al.*, 2006, 2008; Siddiqui *et al.*, 2006)。荧光成像结果显示不同类型的乳腺病变钙化中 Ca 与 Zn 的分布大体一致, 在 Ca 或 Zn 分布较多的区域有此消彼长之势(孟繁露等, 2013a, 2013b, 2015), 提示 Zn 对 Ca 的替代。

近几十年来, Zn 与癌变的关系逐渐受到生物医学界的关注, 不同体液中的 Zn 含量水平已被用于肿瘤研究之中。相比于乳腺良性病变患者和(或)健康对照组, 乳腺癌患者的血浆(Cavallo *et al.*, 1991; Seven *et al.*, 1998)以及血液(Siddiqui *et al.*, 2006)中的 Zn 含量升高, 而血清(Gupta *et al.*, 1991; Yücel *et al.*, 1994; Magalova *et al.*, 1996; 武力等, 2008)中的 Zn 含量降低。Larner 等(2015)首次采用多接收器电感耦合等离子体质谱(MC-ICP-MS)对乳腺癌患者不同部位的 Zn 同位素进行了测试, 发现肿瘤组织中的  $^{66}Zn/^{64}Zn$  值比健康组织以及血液和血清中的  $^{66}Zn/^{64}Zn$  值低, 且为负值。根据  $^{66}Zn/^{64}Zn$  的测试数据, 并结合铜同位素的测试结果, 他们给出的乳腺癌诊断意见, 与病理学诊断结果相符。

上述研究表明, 肿瘤形成过程中 Zn 元素的新陈代谢发生了复杂的变化, 不同类型的乳腺病变钙化、不同病理阶段患者的有机组织及体液中的 Zn 含量水平可以辅助说明病变的良恶性。一般来说, 肿瘤患者分布的广泛性表明其病发时 Zn 的摄入量和排出量与未发病时并无显著区别, 患者的长期居住环境和饮食习惯也不是导致体内 Zn 含量变化的原因, 即患者体内的 Zn 总量在病发前后实际上是一个较为恒定的量。若将病变与成矿作用类比, 其机理可假设为: 病变导致了体内稳态的破坏, 元素在体内各个部位的分布平衡也被破坏, 进而具有向某一特定部位迁移的倾向, 并随着病变的发展在该部位富集。人体是一个庞大而复杂的有机系统, 但在人体乳腺病灶中出现了含有 Zn 元素的无机钙化, 且 Zn 的含量有随病理阶段递增的趋势, 当 Zn 被固定在钙化晶格中时, 其又可能对周围组织及体液中的 Zn 含量及 Zn 同位素分馏产生影响, 即随着病变的发生和发展, 钙化作为 Zn 的储存位置影响人体内 Zn 的新陈代谢。



## 6 结语

Zn 掺入 HAP 结构会对其晶粒尺寸、结晶度、晶胞参数等产生较大的影响, 选择不同的合成方法并控制合成条件, 将不同浓度的  $Zn^{2+}$  掺入到 HAP 结构, 可以获得具有理想物理化学性质的 Zn-HAP 或其他所需物相;  $Ca^{2+}$  空位填充机制可以辅助解释某些特殊元素掺入 HAP 结构的过程, 也可以指导掺杂其他金属离子的高性能 HAP 材料的开发; Zn 占据 Ca2 位点理论上不会破坏结构骨架, 因而可以促进生物磷灰石对 Zn 的吸收和释放, 这为今后研究钙化硬组织中 Zn 的储存和转运以及调控体内 Zn 的代谢提供了有价值的信息。

另外, Zn 在钙化中的存在及含量差异应该引起关注。钙化似乎对 Zn 元素有富集作用, 并作为 Zn 的储存位置影响 Zn 的新陈代谢, 因而随着病变的发生和发展, 不同类型的乳腺病变钙化、不同病理阶段患者的有机组织及体液中的 Zn 含量水平发生了较大的变化。相比于有机组织或体液, 病变伴有的无机钙化具有更强的稳定性, 可长期保存 Zn 元素的相关信息。围绕肿瘤钙化中 Zn 元素的晶体化学特性和行为, 开展矿物学和生物医学交叉研究, 可以揭示 Zn 元素与肿瘤发生和发展的关系, 为人体肿瘤的早期发现和危险因素研究提供新的线索和思路。

## References

- Alioui H, Bouras O and Bollinger J C. 2019. Toward an efficient antibacterial agent: Zn- and Mg-doped hydroxyapatite nanopowders [J]. *Journal of Environmental Science and Health. Part A, Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 54(4): 315 ~ 327.
- Bai Nan, Xia Furong, Zhang Ziqin, *et al.* 2000. Determination of 8 trace elements in breast cancer tissue: Adjacent mammary gland tissue and hair [J]. *Journal of Capital Medical University*, 21(4): 351 ~ 352 (in Chinese).
- Barrea R A, Vicentin F C, Kawachi E Y, *et al.* 2001. XAFS study of mineral forms of biological phosphates [J]. *American Journal of Veterinary Research*, 17(64): 523 ~ 530.
- Beattie J H and Avenell A. 1992. Trace element nutrition and bone metabolism [J]. *Nutrition Research Reviews*, 5(1): 167 ~ 188.
- Bigi A, Foresti E, Gregorini R, *et al.* 1992. The role of magnesium on the structure of biological apatites [J]. *Calcified Tissue International*, 50(5): 439 ~ 444.
- Bigi A, Foresti E, Gandolfi M, *et al.* 1995. Inhibiting effect of zinc on hydroxylapatite crystallization [J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 58(1): 49 ~ 58.
- Carpentier X, Bazin D, Combes C, *et al.* 2011. High Zn content of Randall's plaque: A  $\mu$ -X-ray fluorescence investigation [J]. *Journal of Trace Elements in Medicine & Biology*, 25(3): 160 ~ 165.
- Cavallo F, Gerber M, Marubini, *et al.* 1991. Zinc and copper in breast cancer: A joint study in northern Italy and southern France [J]. *Cancer*, 67: 738 ~ 745.
- Chen Zhenyu, Zeng Lingsen, Liang Fenghua, *et al.* 2006. On the Mineral chemistry of apatite in eclogites from the CCSZD main borehole and the geochemical behaviors of F, Cl, Sr and other elements in eclogites [J]. *Acta Geologica Sinica*, 80(12): 1 842 ~ 1 850 (in Chinese with English abstract).
- Chen Zhenyu, Zeng Lingsen and Meng Lijuan. 2009. Mineralogy and trace elemental geochemistry of apatite in Sulu eclogites [J]. *Acta Petrologica Sinica*, 25(7): 1 663 ~ 1 677 (in Chinese with English abstract).
- Cui Fuzhai. 2012. *Biom mineralization* (2nd Ed.) [M]. Beijing: Tsinghua University Press, 265 ~ 326 (in Chinese).
- Dong Shengmin, Guo Zhixin and Gao limin. 2010. Hydrothermal synthesis of Zn-substituted hydroxyapatite [J]. *Journal of Heilongjiang Institute of Science and Technology*, 20(1): 14 ~ 17 (in Chinese with English abstract).
- Evan A, Lingeman J, Coe F L, *et al.* 2006. Randall's plaque: Pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis [J]. *Kidney International*, 69(8): 1 313 ~ 1 318.
- Frappart L, Remy I, Lin H C, *et al.* 1986. Different types of microcalcifications observed in breast pathology: Correlations with histopathological diagnosis and radiological examination of operative specimens [J]. *Virchows Archiv A—Pathological Anatomy and Histopathology*, 410(3): 179 ~ 187.
- Geraki K, Farquharson M J and Bradley D A. 2002. Concentrations of Fe, Cu and Zn in breast tissue: A synchrotron XRF study [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 47(13): 2 327 ~ 2 339.
- Gu Jirong, Zhu zhongyao, Yin Weihua, *et al.* 1994. Trace elements in human breast cancer and non-cancer tissues [J]. *Studies of Trace Elements and Health*, (3): 23 ~ 25 (in Chinese).
- Gupta S K, Shukla V K, Vaidya M P, *et al.* 1991. Serum trace elements and Cu/Zn ratio in breast cancer patients [J]. *Journal of Surgical Oncology*, 46(3): 178 ~ 181.
- Haka A S, Shafer-Peltier K E, Fitzmaurice M, *et al.* 2002. Identifying

- microcalcifications in benign and malignant breast lesions by probing differences in their chemical composition using Raman spectroscopy [J]. *Cancer Res.*, 62(18): 5 375 ~ 5 380.
- Hayakawa S, Ando K, Tsuru K, *et al.* 2007. Structural characterization and protein adsorption property of hydroxyapatite particles modified with zinc ions [J]. *Journal of the American Ceramic Society*, 90(2): 565 ~ 569.
- Ho E. 2004. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(10): 572 ~ 578.
- Ito A, Ojima K, Naito H, *et al.* 2000. Preparation, solubility, and cytocompatibility of zinc-releasing calcium phosphate ceramics [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 50(2): 178 ~ 183.
- Jallot E, Nedelec J M, Grimault A S, *et al.* 2005. STEM and EDXS characterisation of physico-chemical reactions at the periphery of sol-gel derived Zn-substituted hydroxyapatites during interactions with biological fluids [J]. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*, 42(3): 205 ~ 210.
- Kagara N, Tanaka N, Noguchi S, *et al.* 2007. Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells [J]. *Cancer Science*, 98(5): 692 ~ 697.
- Larner F, Woodley L N, Shousha S, *et al.* 2015. Zinc isotopic compositions of breast cancer tissue [J]. *Metallomics*, 7(1): 112 ~ 117.
- Legeros R Z and Legeros J P. 1984. Phosphate Minerals in Human Tissues [J]. *Phosphate Minerals*, 368 ~ 375.
- Legeros R Z, Bleivas C B, Retino M, *et al.* 1999. Zinc effect on the in vitro formation of calcium phosphates: Relevance to clinical inhibition of calculus formation [J]. *American Journal of Dentistry*, 12(2): 65 ~ 71.
- Li M, Xiao X, Liu R, *et al.* 2008. Structural characterization of zinc-substituted hydroxyapatite prepared by hydrothermal method [J]. *Journal of Materials Science Materials in Medicine*, 19(2): 797.
- Li Ming'ou, Xiao Xiufeng and Liu Rongfang. 2008. Hydrothermal preparation and structure characterization of Zn-substituted hydroxyapatite [J]. *Journal of the Chinese Ceramic Society*, 36(3): 378 ~ 382 (in Chinese with English abstract).
- Li Ming'ou, Xiao Xiufeng, Liu Rongfang, *et al.* 2009. Synthesis of Zn-substituted hydroxyapatite powders by sol-gel method [J]. *Rare Metal Materials and Engineering*, 38(a01): 183 ~ 187 (in Chinese).
- Ling H, Liu Z B, Xu L H, *et al.* 2013. Malignant calcification is an important unfavorable prognostic factor in primary invasive breast cancer [J]. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 9(2): 139 ~ 145.
- Liu Rongfang, Xiao Xiufeng, Ni Jun, *et al.* 2003. Hydrothermal synthesis and kinetics of hydroxyapatite powder [J]. *Chinese Journal of Inorganic Chemistry*, 19(10): 1 079 ~ 1 084 (in Chinese).
- Liu Yu and Peng Mingsheng. 2003. Advances in the researches on structural substitution of apatite [J]. *Acta Petrologica et Mineralogica*, 22(4): 413 ~ 415 (in Chinese with English abstract).
- Ma Liying. 1998. Research progress on zinc and bone metabolism [J]. *Journal of Environmental Hygiene*, (5): 271 ~ 274 (in Chinese).
- Ma X and Ellis D E. 2008. Initial stages of hydration and Zn substitution/occupation on hydroxyapatite (0001) surfaces [J]. *Biomaterials*, 29: 257 ~ 265.
- Magalova T, Bella V, Babinska K, *et al.* 1996. Zinc and copper in breast cancer [A]. *Therapeutic Uses of Trace Elements [C]*. US: Springer, 373 ~ 375.
- Magalhães T, Becker M, Carvalho M L, *et al.* 2008. Study of Br, Zn, Cu and Fe concentrations in healthy and cancer breast tissues by TXRF [J]. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 63(12): 1 473 ~ 1 479.
- Magalhães T, Von Bohlen A, Carvalho M L, *et al.* 2006. Trace elements in human cancerous and healthy tissues from the same individual: A comparative study by TXRF and EDXRF [J]. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 61(10): 1 185 ~ 1 193.
- Matsunaga K. 2008. First-principles study of substitutional magnesium and zinc in hydroxyapatite and octacalcium phosphate [J]. *Journal of Chemical Physics*, 128(24): 06B618-36.
- Matsunaga K, Inamori H and Murata H. 2008. Theoretical trend of ion exchange ability with divalent cations in hydroxyapatite [J]. *Physical Review. B, Condensed Matter*, 78(9): 1 884 ~ 1 898.
- Matsunaga K, Murata H, Mizoguchi T, *et al.* 2010. Mechanism of incorporation of zinc into hydroxyapatite [J]. *Acta Biomaterialia*, 6(6): 2 289 ~ 2 293.
- Meng Fanlu, Li Yuan, Li Yan, *et al.* 2015. Synchrotron radiation study on mineralization of human breast cancer [J]. *Acta Petrologica et Mineralogica*, 34(6): 957 ~ 962 (in Chinese with English abstract).
- Meng Fanlu, Wang Changqiu, Li Yan, *et al.* 2013a. Mineralogy of psammoma bodies in two types of ovarian tumors [J]. *Earth Science Frontiers*, 20(3): 154 ~ 160 (in Chinese with English abstract).
- Meng Fanlu, Wang Changqiu, Li Yan, *et al.* 2013b. A geochemical discussion on the distribution of zinc in the pathological mineralization of the human body [J]. *Acta Petrologica et Mineralogica*, 32(6): 789 ~ 796 (in Chinese with English abstract).
- Meng Fanlu, Wang Changqiu, Li Yan, *et al.* 2015. Psammoma bodies in two types of human ovarian tumours: A mineralogical study [J]. *Mineralogy and Petrology*, 109(3): 357 ~ 365.
- Merlin P S O, Bohorquez P C L, Martínez-Cruz R, *et al.* 2012. A study on inorganic elements in psammomas from ovarian & thyroid cancer [J]. *The Indian Journal of Medical Research*, 135(2): 217.



- Miao S, Weng W, Cheng K, *et al.* 2005. Sol-gel preparation of Zn-doped fluoridated hydroxyapatite films[J]. *Surface and Coatings Technology*, 198(1): 223 ~ 226.
- Milaim S, Agim B, Sami S, *et al.* 2018. The role and impact of salivary Zn levels on dental caries [J]. *International Journal of Dentistry*, 2018: 1 ~ 6.
- Miyaji F, Kono Y and Suyama Y. 2005. Formation and structure of zinc-substituted calcium hydroxyapatite[J]. *Materials Research Bulletin*, 40(2): 209 ~ 220.
- Moonga B S and Dempster D W. 2010. Zinc is a potent inhibitor of osteoclastic bone resorption in vitro[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 10(3): 453 ~ 457.
- Murray E J and Messer H H. 1981. Turnover of bone zinc during normal and accelerated bone loss in rats[J]. *The Journal of Nutrition*, 111(9): 1 641.
- Negri A L and Luis A. 2018. The role of zinc in urinary stone disease [J]. *International Urology and Nephrology*, 50: 879 ~ 883.
- O'Grady S and Morgan M P. 2018. Microcalcifications in breast cancer: From pathophysiology to diagnosis and prognosis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) —Reviews on Cancer*, 1 869(2): 310 ~ 320.
- Prasad A S and Kucuk O. 2002. Zinc in cancer prevention[J]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 21(3 ~ 4): 291 ~ 295.
- Qin Shan, Lu Anhuai and Wang Changqiu. 2008. Minerals in human body[J]. *Geoscience Frontiers*, 15(6): 32 ~ 39(in Chinese with English abstract).
- Randall A. 1944. Recent advances in knowledge relating to the formation, recognition and treatment of Kidney Calculi[J]. *Bull. N Y Acad. Med.*, 20(9): 473 ~ 484.
- Ren F, Xin R, Xiang G, *et al.* 2009. Characterization and structural analysis of zinc-substituted hydroxyapatites[J]. *Acta Biomaterialia*, 5(8): 3 141 ~ 3 149.
- Sanosh K P, Chu M C, Balakrishnan A, *et al.* 2009. Synthesis of nano hydroxyapatite powder that simulate teeth particle morphology and composition[J]. *Current Applied Physics*, 9(6): 1 459 ~ 1 462.
- Seven A, Erbil Y, Seven R, *et al.* 1998. Breast cancer and benign breast disease patients evaluated in relation to oxidative stress[J]. *Cancer Biochemistry Biophysics*, 16(4): 333 ~ 345.
- Siddiqui M K, Jyoti, Singh S, *et al.* 2006. Comparison of some trace elements concentration in blood, tumor free breast and tumor tissues of women with benign and malignant breast lesions: An Indian study [J]. *Environment International*, 32(5): 630 ~ 637.
- Silva E G, Deavers M T, Parlow A F, *et al.* 2003. Calcifications in ovary and endometrium and their neoplasms[J]. *Modern Pathology*, 16(3): 219 ~ 222.
- Suchanek W and Yoshimura M. 1998. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants[J]. *Journal of Materials Research*, 13(1): 94 ~ 117.
- Takatsuka T, Tanaka K and Iijima Y. 2005. Inhibition of dentine demineralization by zinc oxide: In vitro and in situ studies[J]. *Dental Materials*, 21(12): 1 170 ~ 1 177.
- Takatsuka T, Hirano J and Matsumoto H T. 2010. X-ray absorption fine structure analysis of the local environment of zinc in dentine treated with zinc compounds[J]. *European Journal of Oral Sciences*, 113(2): 180 ~ 183.
- Tampieri A, Celotti G, Sprio S, *et al.* 2001. Porosity-graded hydroxyapatite ceramics to replace natural bone[J]. *Biomaterials*, 22(11): 1 365 ~ 1 370.
- Tang Y, CHAell H F, Dove M T, *et al.* 2009. Zinc incorporation into hydroxylapatite[J]. *Biomaterials*, 30(15): 2 864 ~ 2 872.
- Tang Wenqing, Zeng Guangming, Zeng Rongying, *et al.* 2007. Study on carbonate hydroxyapatites adsorption capacity for Zn<sup>2+</sup> from wastewater and its mechanism[J]. *Metal Mine*, (3): 73 ~ 76(in Chinese with English abstract).
- Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, *et al.* 1992. Urinary excretion of citrate, glycosaminoglycans, magnesium and zinc in relation to age and sex in normal subjects and in patients who form calcium stones[J]. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology*, 26(4): 379 ~ 386.
- Turney B W, Appleby P N, Reynard J M, *et al.* 2014. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)[J]. *European Journal of Epidemiology*, 29(5): 363 ~ 369.
- Tvinnereim H M, Eide R, Riise T, *et al.* 1999. Zinc in primary teeth from children in Norway[J]. *Science of the Total Environment*, 226(2): 201 ~ 212.
- Wang Changqiu, Zhao Wenwen and Lu Anhuai. 2011. Characteristics of mineralized focuses in several breast diseases[J]. *Geological Journal of China Universities*, 17(1): 29 ~ 38(in Chinese with English abstract).
- White T J, Tim J, Ferraris C, *et al.* 2005. Apatite: An adaptive framework structure[J]. *Reviews in Mineralogy and Geochemistry*, 57(1): 307 ~ 401.
- Wu Li and Ma Yuguang. 2008. The clinical study of trace element and the breast cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 16(5): 745 ~ 746(in Chinese with English abstract).
- Xiao X, Liu R, Chen C, *et al.* 2008. Structural characterization of zinc-substituted hydroxyapatite prepared by hydrothermal method[J]. *Jour-*

- nal of Materials Science: Materials in Medicine, 19(2): 797~803.
- Xiong Cui'e, Wang Changqiu, Lu Anhuai, *et al.* 2011a. Mineralogical studies of calcification in inflammation and hyperplasia of breast[J]. Acta Petrologica et Mineralogica, 30(6): 1 014~1 020(in Chinese with English abstract).
- Xiong Cui'e, Wang Changqiu, Lu Anhuai, *et al.* 2011b. A mineralogical study on calcification in fibroadenoma of breast[J]. Acta Mineralogica Sinica, 31(4): 713~718(in Chinese with English abstract).
- Yamaguchi M, Oishi H and Suketa Y. 1987. Stimulatory effect of zinc on bone formation in tissue culture[J]. Biochemical Pharmacology, 36(22): 4 007~4 012.
- Yang Ruochen. 2008. Mineralization Characteristics of Several Human Epithelial Tumors[D]. Beijing: Peking University, 6~13, 20(in Chinese with English abstract).
- Yücel I, Arpacı F, Özet A, *et al.* 1994. Serum copper and zinc levels and copper/zinc ratio in patients with breast cancer[J]. Biological Trace Element Research, 40(1): 31~38.
- Zhang Aijuan. 2009. Synthesis of bone-like hydroxyapatite in simulated body fluid[J]. Journal of Shangdong University (Engineering Science), 40(3): 86~90(in Chinese with English abstract).
- Zhang J, Xiao D, He X, *et al.* 2018. A novel porous bioceramic scaffold by accumulating hydroxyapatite spheres for large bone tissue engineering. III: Characterization of porous structure[J]. Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl., 89: 223~229.
- Zhang Yu, Li Xiaoming, Zheng Wei, *et al.* 2008. Discussion on  $Zn^{2+}$  Removal of from wastewater by carbonate hydroxyapatite and mechanism thereof [J]. Industry Water and Wastewater, 39(4): 69~72 (in Chinese with English abstract).
- Zhao Wenwen, Wang Changqiu, Lu Anhuai, *et al.* 2009. Mineralogy of psammoma bodies in papillary thyroid carcinoma[J]. Acta Petrologica et Mineralogica, 28(6): 623~628(in Chinese with English abstract).
- 崔福斋. 2012. 生物矿化(第2版)[M]. 北京: 清华大学出版社, 265~326.
- 董胜敏, 郭志欣, 高丽敏. 2010. 水热法合成含锌羟基磷灰石[J]. 黑龙江科技大学学报, 20(1): 14~17.
- 顾纪容, 朱忠尧, 尹为华, 等. 1994. 人乳腺癌及非癌组织微量元素含量的研究[J]. 微量元素与健康研究, (3): 23~25.
- 李明欧, 肖秀峰, 刘榕芳. 2008. 含锌羟基磷灰石的水热合成与结构表征[J]. 硅酸盐学报, 36(3): 378~382.
- 李明欧, 肖秀峰, 刘榕芳, 等. 2009. 溶胶凝胶法合成含锌羟基磷灰石粉体[J]. 稀有金属材料与工程, 38(a01): 183~187.
- 刘榕芳, 肖秀峰, 倪军, 等. 2003. 羟基磷灰石粉末的水热合成及动力学研究[J]. 无机化学学报, 19(10): 1 079~1 084.
- 刘羽, 彭明生. 2003. 磷灰石结构替换的研究进展[J]. 岩石矿物学杂志, 22(4): 413~415.
- 马丽英. 1998. 锌与骨代谢的研究进展[J]. 环境卫生学杂志, (5): 271~274.
- 孟繁露, 李源, 李艳, 等. 2015. 人体乳腺癌矿化的同步辐射研究[J]. 岩石矿物学杂志, 34(6): 957~962.
- 孟繁露, 王长秋, 李艳, 等. 2013a. 两种卵巢肿瘤中砂粒体的矿物学研究[J]. 地学前缘, 20(3): 154~160.
- 孟繁露, 王长秋, 李艳, 等. 2013b. 锌在人体病理性矿化灶中分布的地球化学讨论[J]. 岩石矿物学杂志, 32(6): 789~796.
- 秦善, 鲁安怀, 王长秋. 2008. 人体中的矿物[J]. 地学前缘, 15(6): 32~39.
- 唐文清, 曾光明, 曾荣英, 等. 2007. 碳羟基磷灰石对废水中  $Zn^{2+}$  的吸附性能及机理研究[J]. 金属矿山, (3): 73~76.
- 王长秋, 赵文雯, 鲁安怀. 2011. 几种乳腺疾病矿化特征初步研究[J]. 高校地质学报, 17(1): 29~38.
- 武力, 马宇光. 2008. 微量元素与乳腺癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 16(5): 745~746.
- 熊翠娥, 王长秋, 鲁安怀, 等. 2011a. 乳腺炎症及增生症病灶中钙化的矿物学研究[J]. 岩石矿物学杂志, 30(6): 1 014~1 020.
- 熊翠娥, 王长秋, 鲁安怀, 等. 2011b. 乳腺纤维腺瘤病灶中钙化的矿物学研究[J]. 矿物学报, 31(4): 713~718.
- 杨若晨. 2008. 几种人体上皮肿瘤矿化作用特征研究(博士学位论文)[D]. 北京: 北京大学, 6~13, 20.
- 张昱, 李小明, 郑伟, 等. 2008. 碳羟基磷灰石对废水中  $Zn^{2+}$  的去除及机理探讨[J]. 工业用水与废水, 39(4): 69~72.
- 张爱娟. 2009. 模拟体液中类羟基磷灰石的合成[J]. 山东大学学报(工学版), 40(3): 86~90.
- 赵文雯, 王长秋, 鲁安怀, 等. 2009. 甲状腺乳头状癌中砂粒体矿物学研究[J]. 岩石矿物学杂志, 28(6): 623~628.

## 附中文参考文献

- 柏楠, 夏福蓉, 张自琴, 等. 2000. 乳腺癌组织、癌旁乳腺组织和头发中8种微量元素的测定[J]. 首都医科大学学报, 21(4): 351~352.
- 陈振宇, 曾令森, 梁风华, 等. 2006. CCSD主孔榴辉岩中磷灰石的矿物学特征及对榴辉岩中F、Cl、Sr等元素地球化学行为的影响[J]. 地质学报, 80(12): 1 842~1 850.
- 陈振宇, 曾令森, 孟丽娟. 2009. 苏鲁榴辉岩中磷灰石的矿物学和微量元素地球化学[J]. 岩石学报, (7): 1 663~1 677.